

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ КИСЛОТОПРОДУКЦИИ В ЖЕЛУДКЕ

В статье проведена систематизация современных литературных данных о фундаментальных основах кислотопродукции в желудке. Описаны ионные транспортные системы париетальной клетки, задействованные в синтезе соляной кислоты. Рассмотрена молекулярная структура H^+ , K^+ -АТФазы (протонной помпы). Охарактеризованы различные пути регуляции желудочной кислотопродукции (нейральная, гормональная и паракринная) и процессы внутриклеточной сигнальной трансдукции париетальной клетки.

Ключевые слова: соляная кислота, кислотопродукция, антисекреторная терапия, кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы.

I.V. MAEV, MD, Prof., D.N. ANDREEV, PhD in medicine, A.V. ZABOROVSKY, PhD in medicine
 Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia
BASICS OF GASTRIC ACID SECRETION

The article provides a systematic review of modern literary data on the basics of gastric acid secretion. It describes the ionic transport systems of the parietal cell involved in the hydrochloric acid synthesis. The molecular structure of H^+ , K^+ -ATPase (proton pump) is discussed. The article characterizes various ways of regulation of gastric acid secretion (neural, hormonal and paracrine) and intracellular signal transduction processes of a parietal cell.

Keywords: hydrochloric acid, acid secretion, antisecretory therapy, acid-dependent diseases, proton pump inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря успехам фундаментальной биологии и медицины на сегодняшний день известно, что желудок выполняет ряд важнейших физиологических функций, одной из которых является продукция соляной кислоты [1, 2]. Исследования отечественных и зарубежных ученых позволили установить, что соляная кислота желудка обладает спектром плейотропных эффектов, играющих значительную роль в процессах пищеварения, моторики, а также протекции [1, 3]:

- создает кислую среду, необходимую для воздействия ферментов желудочного сока;
- активирует пепсиногены и трансформирует их в пепсины;
- способствует денатурации белков в полости желудка;
- влияет на моторную активность желудка (в частности, его выходного отдела);
- способствует абсорбции железа, кальция и витамина B_{12} ;
- стимулирует панкреатическую секрецию;
- обеспечивает антибактериальное действие желудочного сока.

Достижения физиологов последнего столетия позволили детально расшифровать клеточные и молекулярные механизмы, регулирующие процесс кислотопродукции в желудке, и синтезировать лекарственные средства, направленные на супрессию продукции соляной кислоты, необходимую для терапии целого ряда заболеваний [2, 4, 5]. Действительно, несмотря на многочисленные физиологические функции соляной кислоты, перечисленные выше, ее избыточная продук-

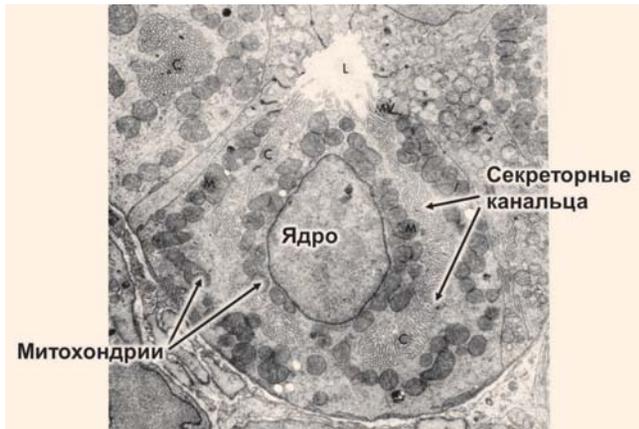
ция является сильным фактором агрессии, альтерирующим возможности кислотопротекции верхних отделов ЖКТ и приводящим к развитию кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) [3, 5, 6].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРИЕТАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Соляная кислота вырабатывается париетальными клетками, расположенными в наружной части фундальных (главных) желез желудка [1, 3, 6]. Суммарное количество данных клеток в желудке здорового человека приближается к одному миллиарду (1000×10^6) [7].

Париетальные клетки имеют относительно большие размеры (диаметр клеток составляет 20–25 мкм), овальную или пирамидальную форму и большое количество митохондрий (рис. 1) [2]. Характерной особенностью этих клеток является наличие выпячиваний (инвагинаций), расположенных на апикальной (направленной в сторону просвета железы) мембране, благодаря чему образуются так называемые секреторные каналцы [1, 3]. Выпячивания мембраны направлены внутрь клетки. Секреторные каналцы значительно увеличиваются во время секреции кислоты. Это дало основание Гольджи еще в 1893 г. предположить, что именно париетальные клетки являются источником кислоты в желудке [1]. Механизм секреции соляной кислоты париетальными клетками обусловлен наличием специфического трансмембранного переносчика ионов водорода – H^+ , K^+ -АТФазы, также известной как протонная помпа [2, 5, 8].

Рисунок 1. Parietalная клетка (трансмиссионная электронная микроскопия)



МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ H^+ , K^+ -АТФАЗЫ

Протонная помпа относится к семейству белков – АТФаз Р-типа, отвечающих за транспорт ионов через клеточные мембраны [2, 3, 6]. Молекула H^+ , K^+ -АТФазы является гетеродимером, в состав которого входят два трансмембранных белка: α -субъединица с молекулярной массой 114 кДа (1034 или 1035 аминокислотных остатков), которая выполняет как каталитическую, так и ион-переносящую функцию, и β -субъединица, гликопротеид, белковая часть которого имеет молекулярную массу 35 кДа (291 аминокислотный остаток) [9, 10]. После гликозилирования (присоединения в нескольких участках полипептидной цепи β -субъединицы молекул полисахаридов) ее молекулярная масса увеличивается до 55 кДа [10]. Все участки гликозилирования β -субъединицы располагаются с внеклеточной стороны мембраны. Субъединицы H^+ , K^+ -АТФазы прочно связаны друг с другом и могут быть разделены только при обработке фермента такими детергентами, как додецилсульфат натрия, в результате чего нативная конформация фермента нарушается [9]. Каталитическая α -субъединица находится в цитоплазме париетальной клетки и содержит в себе домен, связывающий АТФ, а также фосфорилирующийся участок [3]. β -субъединица обращена в просвет секреторного канальца. Обе субъединицы примерно на 50% гомологичны субъединицам Na^+ , K^+ -АТФазы. При этом структура α -субъединицы на 60% гомологична структуре α -субъединицы Na^+ , K^+ -АТФазы, а структура α -субъединицы K^+ -АТФазы толстой кишки на 75% гомологична структуре соответствующих субъединиц H^+ , K^+ -АТФазы и Na^+ , K^+ -АТФазы [2, 10]. В структуре α -субъединицы H^+ , K^+ -АТФазы, так же как и других АТФаз этого класса, имеются консервативные участки – это прежде всего участок связывания с АТФ, участок фосфорилирования и участок связывания с пиридоксин-5'-фосфатом [8]. В каталитической субъединице выделяют 10 трансмембранных сегментов, которые отвечают за связывание фермента с АТФ, пространственную конформацию и транспорт ионов. В состав этих трансмембран-

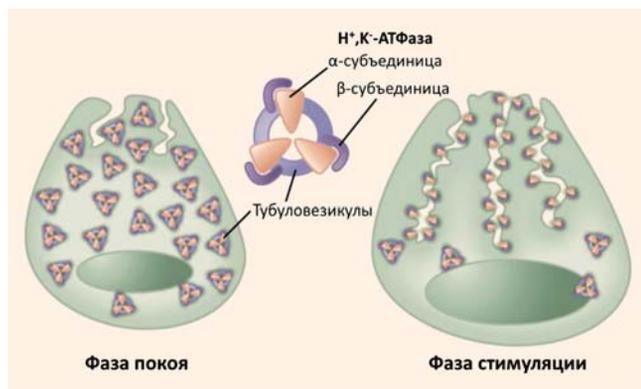
ных сегментов, имеющих структуру α -спирали, входит около 170 аминокислот [11]. Примерно 70 аминокислотных остатков α -субъединицы располагаются на наружной стороне мембраны, а остальные формируют большой цитоплазматический домен, на котором находятся центры, обеспечивающие связывание и гидролиз АТФ [8, 10, 11]. Здесь же располагается остаток аспарагиновой кислоты, который подвергается фосфорилированию (Asp-385). Именно эти трансмембранные сегменты H^+ , K^+ -АТФазы формируют в мембране канал [2, 10]. Наиболее подвижными компонентами этой системы являются трансмембранные домены 5 и 6 и связывающая их петля. Полагают, что подвижность этих доменов определяет перенос ионов. Следует отметить, что именно в этой области происходит связывание сульфамидов ингибиторов протонного насоса, что и обеспечивает ингибирование его функции [12].

β -субъединица H^+ , K^+ -АТФазы пересекает мембрану только один раз [10, 13]. Ее N-концевая часть (около 70 аминокислот) располагается внутри клетки, а трансмембранный сегмент (38–63 аминокислотных остатка) взаимодействует с 7-м и 8-м трансмембранными сегментами α -субъединицы. Большая часть β -субъединицы располагается с наружной стороны клетки и гликозилирована. Концевая часть этого фрагмента также участвует во взаимодействии с α -субъединицей. В экспонированной наружной части β -субъединицы находятся 6 цистеиновых остатков, между которыми образуются дисульфидные связи, а также участки гликозилирования [9]. Функция β -субъединицы в процессе катализа неизвестна, однако установлено, что она необходима для правильного встраивания α -субъединицы в мембрану, а также для доставки вновь синтезированного фермента к апикальной мембране [6]. Исследования других АТФаз у животных показали, что наличие β -субъединицы необходимо для стабильного положения фермента на клеточной мембране. Можно сказать, что β -субъединица является своеобразным якорем, удерживающим H^+ , K^+ -АТФазу в клеточной мембране, при этом субъединица прочно фиксируется к β -субъединице в области петли, соединяющей 7 и 8 трансмембранные сегменты [2, 10].

В фазе покоя (базальной секреции) H^+ , K^+ -АТФазы находятся в цитоплазматических тубуловезикулах париетальной клетки, однако в фазе стимуляции (стимулированной секреции) происходит морфологическая трансформация цитоскелета с интеграцией H^+ , K^+ -АТФаз в апикальную, канальцевую мембрану клеток (рис. 2) [2, 3, 6, 10]. Эта транслокация приводит к активации фермента и синтезу соляной кислоты [2, 14]. Точные механизмы, регулирующие встраивание H^+ , K^+ -АТФазы в апикальную мембрану париетальной клетки, неизвестны. Имеются данные, что в этом процессе участвуют везикулярные белки (например, клатрин), актиновые микрофиламенты цитоскелета, актинсвязывающие белки (например, эзрин), а также небольшие G-белки семейства Rab (например, Rab10, Rab11, Rab25 и Rab27b) [15–18].

В активной фазе H^+ , K^+ -АТФаза транспортирует ион H^+ через апикальную мембрану из цитозоли париеталь-

Рисунок 2. Схематическая модель, иллюстрирующая трансформацию париетальной клетки от фазы покоя в стимулированную фазу



ной клетки в просвет секреторного канальца в обмен на ион K^+ [2, 6, 10]. Источником энергии для данного транспорта является гидролиз молекулы АТФ [9, 19]. Гидролиз АТФ H^+ , K^+ -АТФазой может происходить после того, как АТФ свяжется с активным центром фермента. Известно, что ион-транспортирующие АТФазы Р-типа в конформации E_1 обладают очень высоким сродством к АТФ, поэто-

Благодаря присутствию в апикальной мембране париетальных клеток H^+ , K^+ -АТФазы, K^+ и Cl^- -ионных каналов, из клеток в секреторные канальцы секретируются ионы H^+ и Cl^- , образуя соляную кислоту, а ионы K^+ перемещаются из цитозоля клетки в окружающую среду и обратно

му даже при минимально возможных физиологических концентрациях этого нуклеотида АТФ-связывающий центр H^+ , K^+ -АТФазы будет заполнен [2, 10]. Процесс гидролиза АТФ H^+ , K^+ -АТФазой сопряжен с переносом ионов. Как уже говорилось, протонная помпа, как и другие ионные насосы, формирует канал, пересекающий цитоплазматическую мембрану [1, 2]. Этот канал имеет два участка, являющихся фрагментами каталитической субъединицы фермента, которые закрывают вход в него с внутренней и наружной стороны мембраны. В конформации E_1 ион гидроксония связывается с ион-переносящим центром H^+ , K^+ -АТФазы, находящемся на внутренней стороне мембраны [6]. В этой конформации канал открывается с внутриклеточной стороны, однако его внешний просвет остается закрытым. Связывание гидроксония в ион-связывающем центре приводит к фосфорилированию фермента и к закрытию внутриклеточной стороны канала. В результате этого ион гидроксония оказывается на некоторое время как бы «запертым» внутри канала (такое состояние иона называется окклюдированным). Затем происходит изменение конформации АТФазы (переход в конформацию E_2 -Р), вследствие чего открывается вход в канал со стороны

окружающей клетку среды [10, 11]. В конформации E_2 -Р сродство фермента к H_3O^+ снижается, и этот ион поступает во внеклеточную среду. В конформационном состоянии E_2 -Р H^+/K^+ -АТФаза приобретает высокое сродство к иону K^+ , в результате чего фермент связывает K^+ в ион-связывающем центре, расположенном с наружной стороны канала. Связывание K^+ активирует гидролиз ацилфосфатной связи, после чего канал закрывается с наружной стороны: ион K^+ на короткое время остается окклюдированным внутри канала. Затем канал открывается с внутриклеточной стороны мембраны, и ион K^+ поступает внутрь клетки. После этого каталитический цикл может повториться. Таким образом, в результате циклических изменений конформации H^+ , K^+ -АТФазы и ее последовательного фосфорилирования-дефосфорилирования, приводящих к изменению сродства фермента к переносимым катионам и закрытию-открытию наружной и внутренней части канала, осуществляется последовательный перенос иона гидроксония из париетальной клетки наружу и иона калия из окружающей среды в клетку [2, 3, 10, 20].

ИОННЫЕ ТРАНСПОРТНЫЕ СИСТЕМЫ ПАРИЕТАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

H^+ , K^+ -АТФаза париетальных клеток обеспечивает секрецию клеткой H^+ в обмен на K^+ , однако париетальные клетки секретируют не протон, а соляную кислоту, т. е. H^+ и анион Cl^- [6, 19, 20]. Это становится возможным благодаря тому, что, помимо протонной помпы, в апикальной мембране париетальных клеток имеются K^+ - и Cl^- -каналы. Концентрация ионов K^+ в клетке высока, кроме того, функционирующий протонный насос постоянно вносит в клетку новые ионы K^+ из окружающей среды [10]. Однако в апикальной мембране секреторных канальцев присутствуют K^+ -каналы (KCNQ1, KCNJ15 и/или KCNJ10), через которые ионы K^+ выходят из клетки по градиенту концентрации [2, 21, 22]. Параллельно через Cl^- -каналы апикальной мембраны (CLIC-6, CFTR и/или SLC26A9) выходят ионы Cl^- , уравновешивая выход положительного заряда [2, 9, 23]. Таким образом, благодаря присутствию в апикальной мембране париетальных клеток H^+ , K^+ -АТФазы, K^+ и Cl^- -ионных каналов, из клеток в секреторные канальцы секретируются ионы H^+ и Cl^- , образуя соляную кислоту, а ионы K^+ перемещаются из цитозоля клетки в окружающую среду и обратно (рис. 3) [2, 3, 8, 10, 19].

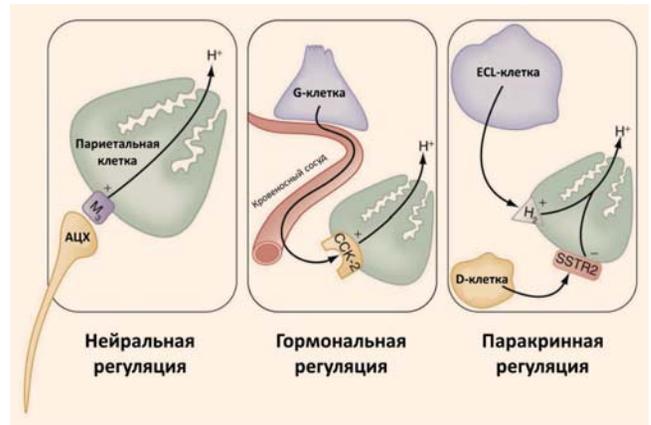
Для секреции ионов Cl^- в больших количествах париетальные клетки должны получать эти ионы из окружающей среды. Для этого на базолатеральной мембране действует другая транспортная система, обеспечивающая обмен внутриклеточного аниона HCO_3^- на внеклеточный ион Cl^- , которая называется HCO_3^-/Cl^- -анионообменником (SLC4A2) [2]. Помимо этого, источником ионов Cl^- являются базолатеральный котранспортер NKCC1 и Cl^- -канал SLC26A7 [2, 24, 25]. Анионы HCO_3^- , в свою очередь, появляются в клетке благодаря функционированию карбоангидразы, цитозольного фермента, обеспечивающего синтез HCO_3^- из углекислого газа, постоянно образующегося

в клетке в результате метаболизма [6, 19, 20]. Источником протона, секретируемого париетальной клеткой, является вода, которая диссоциирует с образованием H^+ и OH^- . Помимо воды, в клетке имеется большое количество буферных соединений, поэтому непродолжительная секреция H^+ из париетальной клетки не приводит к защелачиванию цитозоля [10]. Относительно недавно на базолатеральной мембране париетальных клеток были идентифицированы K^+ экспортеры отрицательной регуляции кислотопродукции: электронейтральный K^+ , Cl^- -котранспортер ($KCC3\alpha$) и промежуточный кальций-активируемый K^+ -канал ($K_{Ca}3.1$) [26, 27].

НЕЙРАЛЬНАЯ, ГОРМОНАЛЬНАЯ, ПАРАКРИННАЯ И ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КИСЛОТОПРОДУКЦИИ

Принято выделять три фазы желудочной секреции: цефалическую, желудочную и кишечную. Первая фаза запускается под влиянием вида и запаха пищи и опосредуется парасимпатической нервной системой с участием эфферентных волокон блуждающего нерва. Ключевым нейротрансмиттером цефалической фазы желудочной секреции является ацетилхолин, вырабатываемый постганглионарными холинергическими нейронами [2, 6, 28]. Желудочная фаза секреции начинается при попадании пищи в желудок и возбуждении механорецепторов, информация от которых по чувствительным волокнам блуждающего нерва направляется к его секреторному ядру. Эфферентные парасимпатические волокна этого нерва стимулируют желудочную секрецию, вырабатывая ацетилхолин. Помимо нейрального компонента, в эту фазу активируются местные гуморальные и паракринные механизмы стимуляции продукции соляной кислоты, заключающиеся в продукции гастрина G-клетками и гистамина ECL-клетками [1, 6, 19]. Кишечная фаза регуля-

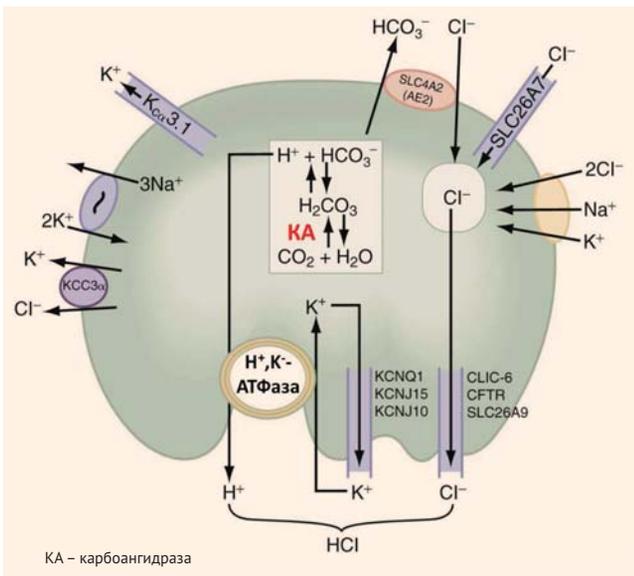
Рисунок 4. Регуляции кислотопродукции: нейральная, гормональная и паракринная



ции желудочной секреции возникает при эвакуации пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку. Снижение pH дуоденального содержимого ниже 4,0 единиц приводит к активации афферентных сигналов, активирующих симпатическую нервную систему, которая снижает желудочную секрецию. Главным нейротрансмиттером эфферентных симпатических волокон является норадреналин, вырабатываемый постганглионарными адренергическими нейронами [1, 6].

На активность секреторной функции париетальной клетки прямо или опосредованно влияют многие эндогенные субстанции. Реализация их эффектов опосредуется по нейтральному, гормональному и паракринному типу (рис. 4) [2, 6, 28]. Основными стимуляторами секреции являются ацетилхолин, гистамин и гастрин, в то время как основными эндогенными супрессорами являются соматостатин и простагландины E_2 и I_2 (рис. 5) [6, 9, 19, 20, 28]. Под воздействием вышеназванных стимуляторов происходит морфологическая трансформация париетальной клетки с переходом от фазы покоя (базальной секреции) в фазу стимуляции (стимулированной секреции) [2, 3, 6, 10].

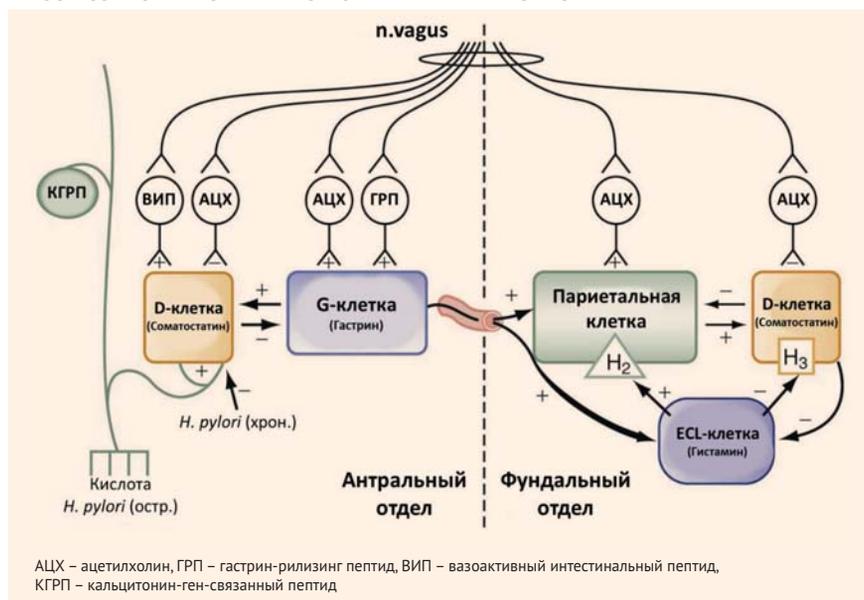
Рисунок 3. Ионные транспортные системы париетальной клетки, задействованные в кислотопродукции



Относительно недавно на базолатеральной мембране париетальных клеток были идентифицированы K^+ -экспортеры отрицательной регуляции кислотопродукции: электронейтральный K^+ , Cl^- -котранспортер ($KCC3\alpha$) и промежуточный кальций-активируемый K^+ -канал ($K_{Ca}3.1$)

Как уже говорилось выше, стимулирующее влияние блуждающего нерва на желудочную секрецию происходит посредством энтеральной нервной системы с участием нейротрансмиттера ацетилхолина [3, 6, 10]. Ацетилхолин, высвобождаясь из окончаний аксонов постганглионарных холинергических нейронов, связывается с мускариновым M_3 -холинорецептором на базолатеральной поверхности париетальной клетки [10, 19, 20]. M_3 -холинорецептор сопряжен с Gq-белком, за счет

Рисунок 5. Ключевые клетки, гормоны, нейротрансмиттеры и рецепторные структуры, участвующие в регуляции кислотопродукции

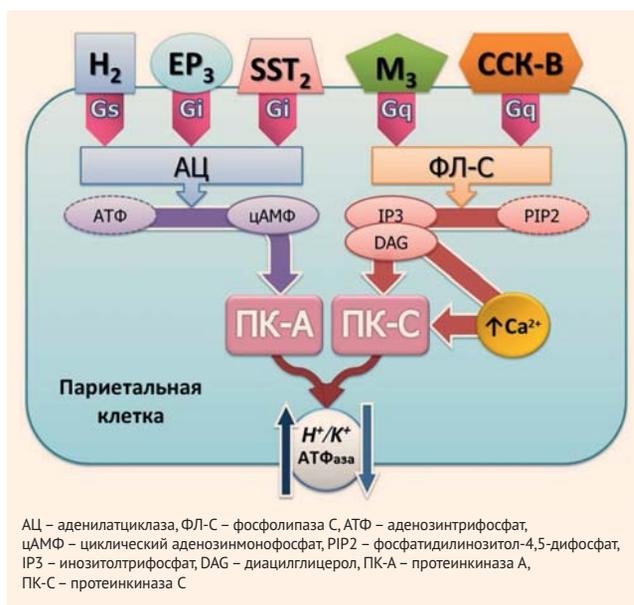


Гастрин, вырабатываемый G-клетками антрального отдела желудка в ответ на стимуляцию последних компонентами пищи (полипептиды, аминокислоты и др.), достигает париетальных клеток посредством системного кровотока [2, 3, 9, 10, 19]. Его прямое стимулирующее действие реализуется через холинестериназные ССК-В-рецепторы (ССК-2 по номенклатуре IUPHAR¹) на базолатеральной поверхности париетальной клетки, а опосредованное стимулирующее действие – через взаимодействие с тем же подтипом рецепторов на ECL-клетке [2, 6, 9, 28, 29]. Процессы внутриклеточной сигнальной трансдукции и участвующие вторичные мессенджеры при активации ССК-В-рецептора эквивалентны вышеописанным при активации M₃-холинорецептора [11, 14].

которого происходит дальнейшая сигнальная трансдукция в клетке [2, 6, 28]. Происходит активация фосфолипазы C, которая катализирует расщепление мембранного фосфолипида фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (PIP₂) на инозитолтрифосфат (IP₃) и диацилглицерол (DAG) [28, 29]. Инозитолтрифосфат открывает кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает увеличение концентрации ионов Ca²⁺ в париетальной клетке. Молекулы диацилглицерола совместно с ионами кальция активируют протеинкиназы C, которые фосфорилируют ряд целевых белков, увеличивающих секреторный потенциал париетальной клетки (рис. 6) [2, 3, 9, 10, 19]. Также ацетилхолин оказывает опосредованное стимулирующее действие на париетальную клетку, оно реализуется через M₁-холинорецептор на энтерохомафиноподобной (ECL) клетке, вызывая высвобождение гистамина [3, 10, 20].

Гистамин является локально действующим веществом, высвобождающимся при дегрануляции ECL-клеток [3]. Взаимодействие гистамина с париетальной клеткой происходит через гистаминовые H₂-рецепторы. H₂-рецепторы сопряжены с G_s-белком, стимулирующим аденилатциклазу, которая катализирует реакцию синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ). Являясь вторичным мессенджером в процессе стимуляции секреторной активности париетальной клетки, цАМФ активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы (протеинкиназа А) (рис. 6) [2, 10, 19, 20, 28]. Таргетными белками этой протеинкиназы являются многие белки цитоскелета, в частности эзрин, который принимает ключевое участие в перестроении апикальной поверхности париетальной клетки, задействованной в процессе активации секреции СК [30]. Гистамин также оказывает опосредованное действие на секрецию соляной кислоты путем взаимодействия с H₃-рецепторами D-клеток [31].

Рисунок 6. Процессы сигнальной трансдукции в париетальной клетке, задействованные в регуляции ее секреторной активности



Вышеописанные звенья регуляции секреторной активности париетальной клетки как на межклеточном уровне взаимодействия, так и на рецепторном и сигнальном являются актуальными и потенциальными терапевтическими мишенями для антисекреторной терапии [6].

¹ The International Union of Basic and Clinical Pharmacology.

Таблица 1. Эволюция лечения кислотозависимых заболеваний

Класс препаратов		Появление на фармацевтическом рынке	Эффективность
М-холинолитики	Неселективные	1930-е	Низкая
	M ₁ -селективные	1960-е	Умеренная
Антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов		1970-е	Высокая
Антагонисты гастриновых рецепторов		1970-е	Умеренная
Ингибиторы протонной помпы		1980-е	Очень высокая
Калий-конкурентные блокаторы кислотопродукции*		2010-е	Очень высокая

* Не зарегистрированы в Российской Федерации.

АНТИСЕКРЕТОРНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

На сегодняшний день лечение КЗЗ, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия, представляется актуальной проблемой современной клинической гастроэнтерологии [3, 4, 6, 32, 33]. Этот факт обусловлен не только широким распространением КЗЗ в популяции, но и хроническим паттерном течения этих заболеваний, характеризующимся затяжными обострениями и частой обращаемостью больных за медицинской помощью [4].

Несмотря на гетерогенность этиологических процессов, КЗЗ объединяет общий патофизиологический фактор – кислотно-пептическая агрессия желудочного сока [34]. Общность этого патофизиологического звена определила единую терапевтическую мишень – блокаду синтеза соляной кислоты на различных этапах ее продукции [4, 35, 36]. Эпоха лечения КЗЗ начитывает несколько этапов, связанных с применением различных групп фармакологических препаратов (табл. 1) [3, 6, 9, 32, 36]. С целью лечения этой группы патологий использовались неселективные и селективные М-холинолитики, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, а также блокаторы гастриновых ССК-2-рецепторов (ССК-В) [2, 3, 6, 32]. Однако введение в клиническую прак-

тику в 1980-х гг. ингибиторов протонной помпы (ИПП) привело к революционному прорыву в лечении КЗЗ [6, 34, 35]. Преимуществом ИПП является быстрое подавление секреции соляной кислоты, отсутствие синдрома «рикошета» после окончания применения препарата, а также независимость от других механизмов (ацетилхолин, гистамин и гастрин), стимулирующих желудочную кислотопродукцию [3, 6, 9, 10, 33]. Помимо этого, высокая селективность ИПП в отношении париетальных клеток желудка обуславливает хороший профиль безопасности этого класса препаратов [9, 10].

ИПП блокируют функциональную активность H⁺, K⁺-АТФазы путем взаимодействия с дисульфидными мостиками данного фермента, что, в свою очередь, приводит к снижению как базальной секреции соляной кислоты, так и стимулированной [9, 12, 37]. По химической природе все ИПП относятся к слабым основаниям, в этой форме они неактивны, однако, накапливаясь в кислой среде канальцев париетальных клеток, где происходит их протонирование, они преобразуются в активную форму – сульфенамид, блокирующую функцию H⁺, K⁺-АТФазы [32, 34]. При этом, несмотря на эквивалентный механизм действия ИПП, представленных на фармакологическом рынке, между ними имеются некоторые отличия, проявляющиеся в фармакокинетическом профиле [37, 38].

По фармакологической структуре все ИПП являются производными бензимидазола, различающимися «надстройками» ядра (табл. 2), которые обеспечивают их индивидуальные особенности [32, 34, 37, 39]. Отличительные свойства ИПП касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоподавления, pH-селективности, зависимости от генетически-детерминированных вариантов метаболизма, взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами, а также плейотропного действия [34, 36, 38, 39]. В данном контексте необходимо отметить, что ИПП последнего поколения рабепразол (оригинальный препарат Париет®) обладает наиболее оптимальными характеристиками, выгодно отличающими его от других представителей разбираемого класса препаратов [38].

На сегодняшний день известно, что скорость накопления ИПП в канальцах париетальных клеток определяется показателем константы ионизации (диссоциации) – pKa: чем больше константа, тем выше скорость трансформации ИПП в активную форму [34, 36, 37]. Оригинальный рабепразол (Париет®) обладает наиболее высокой pKa = 5,0, что позво-

Таблица 2. Структурные различия молекул различных представителей ИПП [38]

ИПП	Заместители					Форма	Связь с цистеиновыми группами
	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
Омепразол	CH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Рацемат	813 и 892
Эзомепразол	CH	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S-энантиомер	813 и 892
Лансопразол	CH	H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	H	Рацемат	813 и 321
Деклансопразол	CH	H	CH ₃	CH ₂ CF ₃	H	R-энантиомер	813 и 321
Пантопразол	CH	OCHF ₂	OCH ₃	CH ₃	H	Рацемат	813 и 822
Рабепразол	CH	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	Рацемат	813, 892 и 321

ляет ему быстрее кумулироваться в кислых компартаментах париетальных клеток и оказывать антисекреторный эффект [9, 38, 40]. Так, при значении $pH = 1,2$ оригинальный рабепразол трансформируется в активную форму в течение 1,3 мин, тогда как другим представителям класса ИПП требуется как минимум 2 мин [41]. Время, которое требуется для активации оригинального рабепразола (Париет®) при более высоких значениях pH (5,1), также значительно короче, чем для омепразола, лансопразола и пантопразола [41]. В экспериментальном исследовании рабепразол полностью ингибировал активность H^+ , K^+ -АТФазы через 5 минут, тогда как омепразол и лансопразол лишь через полчаса [42]. Среди всех ИПП оригинальный рабепразол (Париет®) обладает наиболее выраженным кислотосупрессивным потенциалом в первый день применения. Так, уровень внутрижелудочного pH в течение 24 ч значительно выше после использования разовой дозы рабепразола, чем при применении лансопразола, пантопразола и омепразола [43]. Аналогичные результаты были получены при сравнении эквивалентных дозировок рабепразола (Париет®) и эзомепразола. Так, процент времени, при котором уровень pH в желудке был выше 4,0 в первые сутки использования препаратов, оказался значительно больше при использовании Париета (36,6% против 18,7%, $p < 0,001$) [44]. Отражением этого эффекта является более быстрое купирование симптоматики в первый день лечения, что подтверждается клиническими исследованиями (рис. 2) [45].

Скорость метаболизма, а соответственно, и эффективность ИПП в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу системы цитохрома P450 CYP2C19 [3, 9, 38, 46]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19-популяцию можно подразделить на 4 фенотипические группы: «быстрые», «промежуточные», «медленные» и «ультрабыстрые» метаболизаторы [46, 47]. Пациенты с фенотипом «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов осуществляют ускоренный метаболизм ИПП, а, следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них имеет меньшую выраженность, чем у пациентов с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [46, 48, 49]. Важно отметить, что увеличение дозы ИПП с энзиматическим путем метаболизма у «быстрых» метаболизаторов не гарантирует успеха в терапии КЗЗ [3, 38, 50].

Фенотип «быстрых» метаболизаторов является значимым фактором риска рефрактерности к терапии ИПП у лиц с ГЭРБ (ОШ 1,661, 95% ДИ: 1,023–2,659, $p = 0,040$) [51]. Помимо этого, менее выраженный антисекреторный эффект у «быстрых» метаболизаторов определяет низкую эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у лиц этого фенотипа [50, 52]. Так, в метаанализе Padol S. и соавт. была продемонстрирована более высокая эффективность эрадикационной терапии у пациентов с фенотипами «медленных» (88,9%) и «промежуточных» (82,7%) метаболизаторов по сравнению с «быстрыми» (70,9%) [53].

Рабепразол преимущественно метаболизируется неэнзиматическим путем, за счет чего обладает более стабильным профилем фармакокинетики (наименьший разброс показателя AUC в зависимости от генотипа), в меньшей степени зависящим от полиморфизмов CYP2C19 [38, 50, 52, 54]. Данное свойство препарата обеспечивает более предсказуемый и устойчивый антисекреторный эффект по сравнению с другими ИПП. Характерной иллюстрацией этого факта являются результаты метаанализа Kirchheiner J. и соавт., включившего в себя 57 сравнительных исследований, основанных на изучении среднего интрагастрального pH при использовании различных ИПП. Так, относительная эффективность четырех ИПП по сравнению с омепразолом составила 0,23; 0,90; 1,60; 1,82 для пантопразола, лансопразола, эзомепразола и оригинального рабепразола соответственно [55]. Помимо этого, у «быстрых» метаболизаторов наиболее высокая медиана интрагастрального pH определяется при использовании рабепразола 10 мг (4,8) по сравнению с омепразолом 20 мг (3,8) и лансопразолом 30 мг (4,5) [56].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Париет®
рабепразол

x2 ДЕЙСТВИЕ:

- быстрый^{1,2} контроль секреции³
- защита слизистых^{4,5}

ПАРИЕТ® – ЕДИНСТВЕННЫЙ⁴ ИПП⁵ С ДОКАЗАННЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ^{4,5,7} ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ И ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{8,9}

Выраженные кислотосупрессивные свойства Париета¹⁰ наряду с гастропротективным эффектом, таким как восстановление защитной функции желудка и пищевода посредством увеличения секреции муцина и объема слизи, демонстрируют высокую эффективность Париета в лечении кислотозависимых заболеваний. При исследовании на животных действия омепразола, лансопразола и рабепразола (Париет®) протективный эффект был подтвержден только у Париета¹¹.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников.
* Ингибитор протонной помпы.
¹ В. Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГТК. 2017. № 4. С. 75–95. ² Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2014. С. 41. ³ Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. РМЖ. 2003. № 2. С. 43–48. ⁴ Saroski I. et al. Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophageal-protective potential. Dig. Dis. Sci. 2009; 54 (10): 2137–2142. ⁵ Skoczylas T. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig. Dis. Sci. 2003; 48 (2): 322–328. ⁶ Takachi H. et al. Effects of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and E 55910 on the gastric mucin (abstract no. 1404 P). 10th World Congress on Gastroenterology, 1994. В ходе исследования на животных действие омепразола, лансопразола и рабепразола гастропротективный эффект был подтвержден у рабепразола. По данным обзора литературы (открытые источники PubMed, MedLine) на 12.01.2018, описание двойного механизма действия: «... Кислотосупрессия наряду с цитопротективными свойствами не описаны для других ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, деклансопразол)». ⁷ McNicol A. G. et al. Pan-European registry on H-Pylori management (HP-EUREG): interim analysis of first-line treatment with bismuth, amoxicillin and clarithromycin. From guidelines to clinical practice. H-Pylori session at UEG Week 2016. ⁸ Ponce J. et al. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. Dig. Dis. Sci. 2004; 49 (6): 931–936. ⁹ Kirchheiner J. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65 (1): 19–31. ¹⁰ Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2016. С. 76–90.

ООО «Джонсон & Джонсон»
121614, г. Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, этаж 3
Тел.: +7 (495) 755-83-57. Факс: +7 (495) 755-83-58
www.jnj.ru
PARIET®/E 55910 © 10.01.2018.

janssen

ЛИТЕРАТУРА

- Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. Thirteenth edition. Elsevier, 2016.
- Schubert ML, Kaunitz JD. Gastric Secretion. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Stomach diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2015.
- Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015./ Guide to Internal Medicine. Edited by Arutyunova GP, Martynova AI, Spassky AA. M., 2015.
- Netter's Gastroenterology, 2nd Edition. Saunders. 2010.
- Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(6): 430-438.
- Naik SR, Bajaj SC, Goyal RK et al. Parietal cell mass in healthy human stomach. *Gastroenterology*, 1971, 61: 682-685.
- Feldman, M. American Journal of Gastroenterology lecture: Gastric acid secretion: Still relevant? *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 347-352.
- Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Парцвания-Виноградова Е.В. Фармакологические основы применения ингибиторов протонной помпы. *Фарматека*, 2014, 14: 62-9./ Andreev DN, Dicheva DT, Lebedeva EG, Partzvanina-Vinogradova EV. Pharmacological principles for the use of proton pump inhibitors. *Farmateka*, 2014, 14: 62-9
- Ивашкин В.Т., Лопина О.Д. Клеточные механизмы секреции соляной кислоты и ингибиторы протонного насоса. В кн.: Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2013./ Ivashkin VT, Lopina OD. Cellular mechanisms of hydrochloric acid secretion and proton pump inhibitors. In the book: Prevention and treatment of chronic upper gastrointestinal tract diseases. Edited by Acad. of RAMS Ivashkin VT. Revised and additional 2nd ed. M.: MEDPRESS-INFORM, 2013
- Spicer Z, Miller ML, Andringa A et al. Stomachs of mice lacking the gastric H,K-ATPase α -subunit have achlorhydria, abnormal parietal cells, and ciliated metaplasia. *J Biol Chem*, 2000, 275: 21555-21565.
- Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига, 2001./ Isakov VA. Proton pump inhibitors: properties and administration in gastroenterology. Moscow: Akademkniga, 2001.
- Asano S, Kawada H, Kimura T et al. The roles of carbohydrate chains of the β -subunit on the functional expression of gastric H⁺,K⁺-ATPase. *J Biol Chem*, 2000, 275: 8324-8330.
- Heitzmann, D, Warth, R. No potassium, no acid: K⁺ channels and gastric acid secretion. *Physiology*, 2007, 22: 335-341.
- Forste JG, Ly B, Rong QF et al. State of actin in gastric parietal cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 1998, 274: 97-104.
- Karvar S, Yao X, Duman JG et al. Intracellular distribution and functional importance of vesicle-associated membrane protein 2 in gastric parietal cells. *Gastroenterology*, 2002, 123: 281-290.
- Suda J, Zhu L, Okamoto CT et al. Rab27b localizes to the tubulovesicle membranes of gastric parietal cells and regulates acid secretion. *Gastroenterology*, 2011, 140: 868-878.
- Ding X, Deng H, Wang D et al. Phospho-regulated ACAP4-Ezrin interaction is essential for histamine-stimulated parietal cell secretion. *J Biol Chem*, 2010, 285: 18769-18780.
- Schubert ML. Gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(6): 452-460.
- Chu S, Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28: 587-93.
- He W, Liu W, Chew CS et al. Acid secretion-associated translocation of KCNJ15 in gastric parietal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301: 591-600.
- Song P, Groos S, Riederer B et al. Kir4.1 channel expression is essential for parietal cell control of acid secretion. *J Biol Chem*, 2011, 286: 14120-14128.
- Kopic S, Murek M, Geibel JP. Revisiting the parietal cell. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298: C1-C10.
- Kosiek O, Busque SM, Foller M et al. SLC26A7 Can function as a chlorideloaded mechanism in parietal cells. *Pflugers Arch Eur J Physiol*, 2007, 454: 989-998.
- McDaniel N, Pace AJ, Spiegel S et al. Role of Na-K-2Cl cotransporter-1 in gastric secretion of nonacidic fluid and pepsinogen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289: G550-G560.
- Rotte A, Pasham V, Mack AF et al. Ca²⁺ activated K⁺ channel Kca3.1 as a determinant of gastric acid secretion. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 27: 597-604.
- Fujii T, Fujita K, Takeguchi N et al. Function of K⁺-Cl⁻-cotransporters in the acid secretory mechanism of gastric parietal cells. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34: 810-812.
- Yao X., Forte J.G. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol*, 2003, 65: 103-131.
- Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*, 2008 Jun, 134(7): 1842-60.
- Zhou R, Cao X, Watson C et al. Characterization of protein kinase A-mediated phosphorylation of ezrin in gastric parietal cell activation. *J Biol Chem*, 2003, 278(37): 35651-9.
- Vuyuru, L, Harrington, L, Arimura, A, Schubert, ML. Reciprocal inhibitory paracrine pathways link histamine and somatostatin secretion in the fundus of the stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 1997, 273: G106-G111.
- Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2014, 2: 15-24./ Kucheryavy YuA, Andreev DN. Perspectives of treatment of patients with acid-dependent diseases. *Klin. perspektivy gastroenterol., gepatol.*, 2014, 2: 15-24
- Lassen AT. Acid-related disorders and use of antisecretory medication. *Dan Med Bull*, 2007, 54(1): 18-30.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Дичева Д.Т. Фармакологические и клинические основы применения ингибиторов протонной помпы. В сб.: Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Москва, 28 ноября 2012: 38-45./ Maev IV, Andreev DN, Kochetov SA, Dicheva DT. Pharmacological and clinical grounds for application of proton pump inhibitors. In collected works: Current gastroenterology problems. Moscow, November 28, 2012: 38-45.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс, 2017./ Federal guidelines for prescribing drugs (formulary system). 18th Issue. M.: Vidoks, 2017.
- Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2013, 2: 9-14./ Andreev DN, Kucheryavy YuA. Prospects for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterologiya. Appendix to the Journal Consilium Medicum*, 2013, 2: 9-14.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingstone. 2012.
- Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2017, 27(3): 18-26./ Zaborovskiy AV, Maev IV, Andreev DN, Tararina LA. Pleiotropic effects of rabeprazole and their role in the treatment of patients with acid-dependent diseases. *Roscijskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2017, 27(3): 18-26.
- Осипенко М.Ф., Лопина О.Д., Эстулин Д.Г. Плейотропные эффекты рабепразола. *ПМЖ*, 2014, 20: 1448-1470./ Osipenko MF, Lopina OD, Estulin DG. Pleiotropic effects of rabeprazole. *PMJ*, 2014, 20: 1448-1470.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology, 11e. McGraw-Hill Medical. 2009.
- Kromer W, Krüger U, Huber R, Hartmann M, Steinijans VW. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*, 1998, 56(2): 57-70.
- Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem*, 1997, 272(36): 22438-46.
- Pantoflickova D, Dorta G, Jornod P, Ravie M, Blum A. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs [abstract]. *Gastroenterology*, 2000, 118: A5895.
- Tejura B, Boyce M, Warrington S. Rabeprazole is more potent than esomeprazole in control of gastric pH in healthy volunteers [abstract]. Ninth United European Gastroenterology Week Meeting, Amsterdam, The Netherlands. October 2001.
- Barnett JL, Robinson M. Optimizing acid-suppression therapy. *Manag Care*, 2001, 10(10 Suppl): 17-21.
- Desta ZX, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin. Pharmacokinetics*, 2002, 41(12): 913-958. doi: 10.2165/00003088-200241120-00002.
- Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(3): 222-30. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x.
- Serrano O, Torrado S, Torrado-Santiago S, Gisbert JP. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing *Helicobacter pylori* treatments. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(9): 1303-12.
- Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J. Med. Res.*, 2008, 127(6): 521-530.
- Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*, 2017, 89(8): 5-12./ Maev IV, Andreev DN. Molecular-genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter* therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2017, 89(8): 5-12.
- Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(4): 716-26.
- Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16029-36.
- Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(7): 1467-75.
- Sakai T, Aoyama N, Kita T, Sakaeda T, Nishiguchi K, Nishitara Y, Hohda T, Sirasaka D, Tamura T, Tanigawara Y, Kasuga M, Okumura K. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res*, 2001, 18(6): 721-7.
- Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(1): 19-31.
- Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, Kodaira C, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Sugimoto K, Furuta T. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(9): 1073-8.